

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-504732

(43) 公表日 平成9年(1997)5月13日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I		
B 0 4 B	5/00	9344-4D	B 0 4 B	5/00	Z
G 0 1 N	1/10	0271-2J	G 0 1 N	1/10	H
	1/28	0273-2J		21/07	
	21/07	0271-2J		1/28	J

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願平7-508331
 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)9月1日
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)3月1日
 (86) 国際出願番号 PCT/US94/10299
 (87) 国際公開番号 WO95/06870
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)3月9日
 (31) 優先権主張番号 08/115, 162
 (32) 優先日 1993年9月1日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), CA, JP

(71) 出願人 アバクシス、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国94089 カリフォルニア州、
 サニーベール、チェサピーク テラス
 1320
 (72) 発明者 スケムブリ、キャロル ティー。
 アメリカ合衆国 94403 カリフォルニア
 州サン マテオ、マーシャル アベニュー
 3912
 (74) 代理人 弁理士 浅村 皓 (外3名)

(54) 【発明の名称】 簡易入口チャンネル

(57) 【要約】

本発明は、液体、典型的には希釈血漿のような生物学的試料をローター (52) 内部の換気されていないチャンバへ変更されていないチャンネル (60) を通して導入するための遠心式ローター (52) を提供する。この換気されていないチャンバは典型的にクヴェット (62) とされ、これは生物学的試料の分析のために必要な試剤を収容している。変更されていない入口チャンネル (60) は、ローター (52) の回転時に、入口チャンネル (60) を通してチャンバ内に液体が流入するにつれて、該チャンバからガスが入口チャンネル (60) を通して排出されるように、寸法決めされている。換気されていないチャンバ (62) から空気が排出されるようにする主な特徴は、入口チャンバの横断面積がそのチャンネル内を流れる液体の横断面積よりも大きいことである。

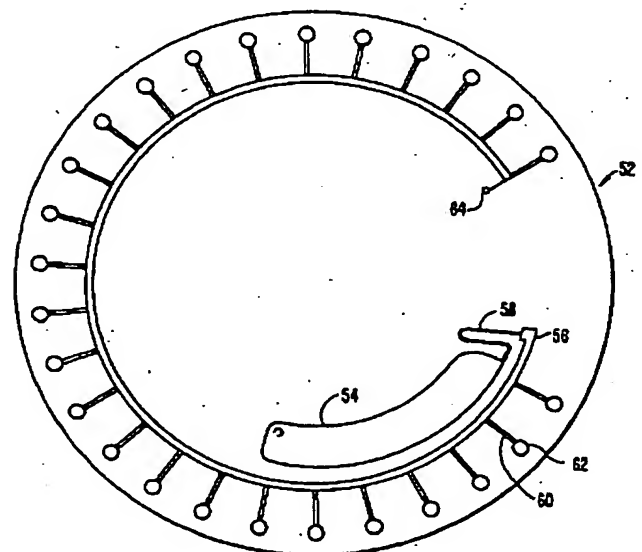


FIG. 1.

【特許請求の範囲】

1. 液体を収容する試料チャンバと、
試料チャンバから径方向外側に配置された換気されていない受入れチャンバと

遠心力の作用のもとで試料チャンバから液体を取り出すために試料チャンバに連結された送出しチャンネルと、

受入れチャンバに連結され、試料チャンバからの液体を送出しチャンネルを通して受取る変更されていない入口チャンネルとを含み、

送出しチャンネル内の液体の流れに対する抵抗が入口チャンネルの液体の流れに対する抵抗よりも大きく、これによりローターの回転が液体を試料チャンバから送出しチャンネルおよび入口チャンネルを通して受取りチャンバへ流し、これにより受入れチャンバに液体が流入するにつれて該チャンバから入口チャンネルを通して空気を流出させるように作用する遠心式ローター。

2. 受入れチャンバが生物学的試料の分析に必要な試剤を収容するクヴェットである請求項1のローター。

3. 試料チャンバおよび受入れチャンバの間に配置された分配リングをローターが更に含み、これによりローターが回転するときに液体が試料チャンバから送出しチャンネルを通して分配リングへ導かれ、分配リングから入口チャンネルを通して受入れチャンバへ導かれる請求項1のローター。

4. 入口チャンネルが送出しチャンネルの横断面積の少なくとも約1.5倍の横断面を有する請求項1のローター。

5. 入口チャンネルの横断面積が送出しチャンネルの横断面積の約2倍である請求項4のローター。

6. 送出しチャンネルの横断面が約 0.03 m^2 である請求項4のローター

7. 送出しチャンネルがサイフォンである請求項1のローター。

8. 試料チャンバが混合チャンバである請求項1のローター。

9. 混合チャンバの径方向内側に配置されてサイフォンで混合チャンバに連結された希釈液の分離チャンバを更に含む請求項8のローター。

10. 混合チャンバの径方向内側に配置されてサイフォンで混合チャンバに連

結された血漿計量チャンバを更に含む請求項8のローター。

11. ローター内部の換気されていないチャンバへ液体を導入する方法であつて、

液体をローター内部の換気されていないチャンバの径方向内側に配置された試料チャンバへ液体を導入する段階、および

ローターを回転させて液体が試料チャンバから送出しチャンネルおよび変更されていない入口チャンネルを通して換気されていないチャンバへ流れるようになす段階を含み、これにおいて送出しチャンネルの液体の流れに対する抵抗が入口チャンネルの液体の流れに対する抵抗よりも大きく、換気されていないチャンバへ液体が流入するときに、該受入れチャンバから入口チャンネルを通して空気が排出されるようになされている液体の導入方法。

12. 液体が遠心力で試料チャンバに導入される請求項11の方法。

13. 液体を集合チャンバに導入する段階の前に、液体を液体に関連した細胞質材料から分離する段階を更に含む請求項11の方法。

14. 送出しチャンネルがサイフォンであり、ローターを回転させる段階がサイフォンが液注入された状態になるようにローターの減速段階を含む請求項11の方法。

【発明の詳細な説明】

簡易入口チャンネル

発明の背景

本発明は、一般に生物学的流体 (biological fluids) を分析するための装置および方法に関する。更に詳しくは、生物学的試料または試剤 (reagents) のローター内の換気されていないチャンバへの導入を可能にする改良された遠心式ローターの設計および使用に関する。

血漿および他の生物学的流体の生物学的な試験は、各種の光学的試験や検定における分析のためにそれらの流体が所定の体積に速やかに分けられることをしばしば要求する。試験を行う前に生物学的流体から潜在的に支障をきたす細胞質の材料成分を分離することもしばしば望まれる。このような測定および分離の段階は、例えば血漿を細胞質成分から分離するための遠心分離、これに続いて所定体積の血漿を別個の試験筒 (test well) に振り分ける手動または自動的のピペット操作によって以前より一般的に行われている。このような手順は労働集約的で時間を要する作業である。その結果、一層効率的な方法で試験を行うのに好適な多数の血漿標本を与えるための各種の自動装置および方法が提供されてきた。

生物学的流体の分析の主な進歩は、遠心分離ローターの使用である。このようなローターは、血漿のような生物学的流体の体積測定、細胞質成分の除去、および光学的試験のための適当な希釈液による該流体の混合を行うために設計されている。一般的にこのローターは、試料の光学的な分析が行われる複数の個別のクヴェット (cuvette) に、個々の体積の試料を与える。

クヴェットに充填されるとき、或るクヴェットから他のクヴェットへ気泡や化学的汚物が移動しないように個別のクヴェットが完全に隔離されていることが重要である。更に、クヴェットからガスを排出するための信頼性の高い方法は、充填時に気泡がクヴェット内に入り込まないように工夫されねばならない。

これらの機能を促進することのできるローターは、比較的少量の液体を測定して多数のクヴェットに分配することができなければならない。ローターの設計は

簡単且つ低費用の製造工程に応じたものでなければならない。特に、ローターは分離可能または移動可能な部品のない単体構造とされることが望ましい。液体の測定および分離段階は、簡単で、比較的短時間で行われねばならない。特に、その方法は比較的段階が少なく、オペレータによる介入や操作を殆どまたは全く必要とせずに遂行できねばならない。その方法が液体の測定および送出しを行うためにローターの回転だけを必要とするならば、特に望ましい。本発明はこれらの、および他の必要性に対処する。

背景技術の説明

米国特許第4244916号明細書は、遠心容器の半径方向外方に配置された複数のクヴェットを含んでなるローターを開示している。各クヴェットはダクトで遠心容器と連結され、また別個の空気排出オリフィスを含んでいる。米国特許第4314968号明細書は、ローターの周縁に配置されたセル室を有するローターに関する。各セル室はその内部に入り込んだ流体を取り出すための周囲開口を含んでいる。米国特許第4902479号明細書は、細長い半径方向に延在されたクヴェットを含む複数クヴェットローターを開示している。各細長いクヴェットは第1成分を受入れる第1チャンバと、第2成分を受入れる第2チャンバとを含んでいる。第1および第2チャンバの間の分割構造が予め定めた時間の前に成分が混合するのを防止している。混合はローターが十分な速度で回転されているときに行われる。米国特許第4963498号明細書は、光学的分析のために、毛細管、チャンバおよび開口によって流体を推進および混合する装置を開示している。米国特許第5077013号明細書は、クヴェットから半径方向内側に配置された保持チャンバに連結された円周方向のクヴェットを含むローターを開示している。

発明の概要

本発明は、典型的には希釈された血漿のような生物学的試料である液体を、ローターの換気されていないチャンバへ導入するための遠心式ローターを提供する。このチャンバは、液体の計量、試料からの固体成分の分離、廃液の隔離、または試料の分析のような多くの機能のいずれも遂行するのに使用される。好ましい実施例においては、チャンバは試料の光学的分析を行うための試剤を含むクヴェ

ッ

トである。これに代えて、チャンバは過剰試料、過剰希釈液などの廃液を流体隔離を行う。

本発明のローターは、ローターの回転時に、液体が入口チャンネルを通してチャンバに流入するときにガスが入口チャンネルを通してチャンバから流出するように寸法決めされた未変更の入口チャンネルを含む。本明細書で使用する「未変更の入口チャンネル」とは、典型的に長方形の横断面を有し、ほかに換気されないクヴェットからのガス排出の通路を提供するように変更（例えば横断面形状、表面組織などを変化させて）されていない単純な入口チャンネルを意味する。

換気されないチャンバから空気を排出できるようにした本発明のローターの主とする特徴は、入口チャンネルの横断面積がそれを通る流体の横断面積よりも大きくされることである。入口チャンネルに流入する液体の横断面積は、入口チャンネルに給送する複数のチャンネルの流れ抵抗を調整することで制御される。

当業者は、与えられるチャンネルの流れ抵抗が該チャンネルを通して移送される液体に応じて決まることを認識するであろう。チャンネル内の液体の流れ抵抗は多くの方法で調整できる。典型的に、通路の幾何学形状が使用される。小さな横断面（幅及び／又は深さで決まるように）を有するチャンネルは、大きな横断面を有するチャンネルよりも大きな抵抗を有する。同様に、チャンネルの延長は流れの抵抗を増大させる。これに代えて、チャンネルの表面組織は流れの抵抗を増大または減少させるように変更されることができる。

典型的な実施例において、入口チャンネルは分配チャンネルから半径方向外側に配置される。分配チャンネルは、小さな横断面積を有する結果として大きな流れ抵抗を有する送出しチャンネルに連結される。典型的に、送出しチャンネルの横断面積の入口チャンネルのそれに対する比率は少なくとも約2：3とされ、少なくとも約1：2とされることが好ましい。

送出しチャンネルの流れの抵抗が大きい結果として、入口チャンネルの液体の横断面積は入口チャンネル自体のそれよりも小さくなる。十分な換気を与えるために、入口チャンネル内部の液体の横断面積に対する入口チャンネルの横断面積

の比率は、2 : 1 よりも大きくされ、約 4 : 1 よりも大きいことが好ましい。チャンネルは換気されていないクヴェットから押し出されるガスが解放されるガス

抜きを含むこともできる。

図面の簡単な説明

第 1 図は分配リングと、該分配チャンネルおよび入口チャンネルに比べて流れの抵抗が大きい送出しチャンネルとに連結された未変更の入口チャンネルを示すローターの頂部平面図である。

第 2 A 図～第 2 F 図はローター回転時のローターのチャンバおよびチャンネルを通る流体の流れを示す本発明のローターの頂部平面図である。

好ましい実施例の説明

本発明は分析用ローター内のチャンバへ流体を導入する方法および装置を提供する。本発明によるローターは、チャンバ内に閉じ込められている空気の排出を可能にする単純なチャンネルを通して液体が未換気チャンバへ流れ込むように設計される。

本発明のローターは、あらゆる液体、典型的には血液全体または血漿のような生物学的試料の分析に好適である。これは、多くの他の生物学的な流体、例えば尿、喀痰、精液、唾液、水晶体液 (ocular lens fluid)、脳液 (cerebral fluid)、髄液、羊水 (amniotic fluid) にも使用できる。試験することのできる他の流体には、組織培養媒体、食品および工業用化学剤などが含まれる。

このローターは、生物学的試料（例えば血液全体）から細胞質成分を分離できるチャンバを典型的に備えており、液体試料（例えば血漿）の正確な体積を測定し、該試料を適当な希釈液と混合して、希釈済み試料をクヴェットへ送出して光学的分析を行うようにする。クヴェットに導入された流体はその内部で、例えば流体内の 1 つまたはそれ以上の分析物質を検出する分析手順の一部を形成している反応のような 1 つまたはそれ以上の反応を受ける。試料は更に、そのローター内にある間に、先行する反応を行われた後、または行われずに、光学的に分析されることができる。

本発明の装置は、例えば米国カリフォルニア州フラートンのベックマン・イン

スツルメンツ・インコーポレーテッド社のスピニコ事業部、ペンシルベニア州ピッツバーグのフィッシャー・サイエンティフィック社、カリフォルニア州サン・フランシスコのVWRサイエンティフィック社などのような供給元から購入でき

る種類の、通常の研究所用遠心分離器に取り付けることのできるローター本体を有する分析用ローターを含む。一般に、遠心分離器はそれに備えられている垂直駆動シャフトに取り付けるに適したソケットまたは他のカップリング装置を含む。ソケットまたはカップリング装置の特定な設計は遠心分離器の性質によって決まり、本発明の遠心式ローターは、現在購入できるまたは将来購入できるようになるう全てまたは殆ど全ての遠心分離装置に使用できるようになされ得ることが認識されるであろう。

ローター本体は、以下に更に詳細に説明されるように、複数のチャンバ、連結通路およびガス抜き間の所望の幾何学パターンすなわち相関関係を維持できる構造を含む。本発明のローターに使用するのが好適な様々な特化したチャンバおよびチャンネルが米国特許第5061381号および第122284号、および米国特許出願第07/678762号明細書および第07/783041号明細書に記載されており、これらの特許明細書は参照することで本明細書に組み入れられる。

通常、本体は実質的に中実なプレートまたはディスクとされ、チャンバおよび通路は、それらが形成されていなければ中実であるその母材の内部に空間すなわち空所として形成される。便宜的に、このような中実プレート構造は、複数の別別に形成された層を互いに積層して完全すなわち一体構造とすることで形成でき、チャンバおよび水平通路は一般に隣接層間に形成される。垂直通路はこれらの層を通して形成される。個々の層は射出モールド成形、機械加工またはその組合せで形成でき、典型的には適当な接着剤または超音波溶接を使用して互いに結合される。最終的に封じ込まれる体積は、層が互いに結合されるときに形成される。

勿論、この遠心式ローターは、適当なフレーム内に配置されるチューブ、容器(vessels)、チャンバなどの複数の個々の部材として形成できる。しかしなが

ら、個別部材で作られるこのような組立体は一般的に製造が一層困難で、それ故に実質的に中実なプレート内に形成されるほどには望ましくない。

このローター本体は広く様々な材料で形成でき、2種以上の材料を選択的に含むことができる。通常、これらの材料は透明とされて、生物学的流体、細胞質成分および試剤の供給および分配が各種の内部チャンバおよび通路内にて観察でき

るようにされる。選択的に或る程度は、分析用チャンバ、例えばクヴェットまたは他の試験筒はローター内部に形成されるのであり、ローター内部に適当な光学的通路が形成されてクヴェットの内容物が分光測光的または蛍光分光的に、または他の光学的評定機器によって観察できることが好ましい。貫通する特化された光学的通路を有する適当なクヴェットの構造が米国特許第5 173 193号明細書に開示されており、その開示内容は参照することで本明細書に組み入れられる。好ましい実施例において、ローターは少なくとも光学通路を画定している部分において適当な光学的性質を有するアクリル樹脂で形成される。

本発明の装置および方法は、血漿に対して有利にまたは必然的に行われる広く様々な分析手順および検定を遂行するのに好適である。この分析手順は、血漿が1種またはそれ以上の試剤と組合されて幾つかの目視検出できる変化が血漿に生じ、これが血漿の特定成分（分析物質）の存在及び／又は量、または血漿の量に関係されるようになされることを要求する。血漿は反応または他の変化を受けてこれが色、蛍光、発光などの変化を生じ、またこれは従来の測光分光器、蛍光測定器、光検出器などで測定される。幾つかの場合において、免疫的検定（immunoassays）および他の特異結合の検定（specific binding assays）は無細胞流体集合チャンバの中、または該集合チャンバに連結されたクヴェットの中で行える。一般にこのような検定手順は均質でなければならない、分離段階は必要とされない。しかしながら、他の場合には、免疫学的な反応段階が生じた後に血漿を集合チャンバまたは他の試験筒またはクヴェットから分離する手段を備えることにより、不均質検定を許容できるようになる。

従来の実施可能な血液検定には、グルコース、乳酸脱水素酵素、血清グルタミンオキザロトランスアミナーゼ（SGOT）（serum glutamic-oxaloacetic tra

nsaminase)、血清グルタミンピルビクトランスアミナーゼ (SGPT) (serum glutamic-pyruvic transaminase)、血液尿素 (窒素) (BUN)、全プロテイン、アルカリ度、ホスファターゼ、ビリルビン、カルシウム、塩化物、ソジウム、ポッタシウム、マグネシウムなどが含まれる。この一覧は全てを網羅するものではなく、本発明の装置および方法を使用して実施され得る検定の例示的な例であることだけを意図される。通常は、これらの試験は血液および血漿が

1種以上の試剤と組合されて、光学的すなわち一般的には測光分光的に検出可能な変化を血漿に生じることを必要とする。必要とされる試剤は良く知られており、特許や科学文献に十分に記載されている。

試剤は安定性を高めるために、親液性化された状態 (lyophilized form) で与えられる。理想的には、それらの試剤は参照することで本明細書に組み入れられる米国特許出願第07/747179号に記載されたように、親液性化された試剤粒子として与えられる。

第1図を参照すれば、本発明のチャンバおよびチャンネルを含む分析用ローターが見られる。第1図は試料チャンバ54を有したローター52を示しており、該チャンバは分配チャンネル56の半径方向内側に配置されている。試料チャンバ54は血漿からの細胞質物質の分離、生物学的流体の希釈液との混合などの多数のローター機能のいずれかを遂行するのに使用できる。試料チャンバ54はサイフォン58を通して分配チャンネル56へ連結されている。試料流体の分析における予め定めた時点において、流体がサイフォン58を通して分配チャンネル56へ流入される。分配チャンネル56内の流体は、その後入口チャンネル60を通してクヴェット62に送出される。サイフォン58は、入口チャンネル60内の流体の横断面積に対する入口チャンネル60の横断面積の比が2:1より大きく、好ましくは約4:1より大きくなるように、寸法決めされる。入口チャンネル60の横断面積は、分配チャンネル56の横断面積とほぼ同じか、またはそれより僅かに小さく、換気されていないクヴェット内のガスが入口チャンネル60および分配チャンネル56を通して押し出されるようになされる。試料が血漿または希釈した血漿で、チャンネルが長方形の横断面であるならば、それらの寸

法は典型的に次のようになる。すなわち、サイフォンは深さ0.150mm、幅が0.200mmとされ、分配チャンネルは深さが0.300mm、幅が0.500mmとされ、入口チャンネルは深さが0.150mm、幅が0.500mmとされる。ガスはしたがってガス抜き64を通してローター52から解放されることができる。

第2A図～第2F図は、本発明による作られたローターの作動を図示する。第2A図は、ローター内に試料を配置した後の、血液計量チャンバ内の血液試料

102の位置を示す。チャンバ106内の希釈液容器は、同一の譲受人に譲渡された関連する米国特許出願第07/873327号に記載されているように、遠心分離器のスピンダルに対するローターの取付け時に開かれるのであり、該特許出願は参照することで本明細書に組み入れられる。第2B図は、ローターが4000rpmで回転された後の、希釈液108および血液試料102の位置を示す。血液試料102は血液計量チャンバ104を出て、血漿計量チャンバ110の中に流入を始める。同時に、希釈液108は希釈液容器を空にして保持チャンバ112の中に流入する。希釈液は直ちにチャンネル116を通して分離チャンバ114に流入を始める。第2C図は、ローター100が回転を続ける間の液体の位置を示す。ここで、血液試料102は血液計量チャンバ104を空にして、血漿計量チャンバ110を溢れてオーバーフローチャンバ118へ流入し、そこでヘモグロビンクヴェット120および過剰血液集合箇所122へ流れる。その間、希釈液108は希釈液分離チャンバ114を充満し、過剰量はチャンネル124を通して希釈液専用クヴェット126および過剰血液集合箇所127へ流れる。

第2D図は、1回目の回転の終わりにおける液体の位置を示す。血液試料102は細胞128および血漿130に分離される。希釈液専用クヴェット126は充満され、予め定めた量の希釈液が分離チャンバ114内に残される。ローター100はその後停止され、分離チャンバ114からのサイフォン132、ならびに血漿計量チャンバ110からのサイフォン134が上述したように液注入の状態にされる (prime)。

第2E図は、2回目のローター回転時の液体の位置を示す。分離チャンバ114はサイフォン132を通して混合チャンバ136へ流入する。予め定めた量の血漿130が計量されて混合チャンバ136に流入し、2流体が混合されて、希釈血漿131が形成される。混合チャンバ136に流入する血漿130の量は血漿計量チャンバ110の出口138の位置によって決まる。血漿および希釈液が混合チャンバ136の中で混合された後、ローターは再び停止され、出口サイフォン140が液注入の状態にされる(prime)。

図2F図は、3回目の回転時におけるローター回転中の希釈血漿の位置を示す。この図は、分配リング142および入口チャンネル144を通して希釈血漿

131をクヴェット146および過剰血漿集合箇所147へ移動することを示している。出口サイフォン140の流れの抵抗は分配リング142および入口チャンネル144における流れの抵抗よりも大きくなるように選定されており、クヴェット146の中の空気はそのクヴェットが充填されるにつれて排出される。クヴェットが充填された後、クヴェット内の試剤は溶液で混合されて、必然的に測光分析が該試料に対して行われる。

前述した本発明は明確な理解を得るために詳細に説明されたが、或る種の改良が添付の請求の範囲の欄に記載の範囲内で実行できる。例えば、液体マニホールドは環状である必要はない。このマニホールドは、試料の部分標本をクヴェットではなくローター内部のチャンバへ導くことができる。更に、各クヴェットはガス抜きマニホールドを使用する代わりに、個別にガス抜きされることができる。

【图1】

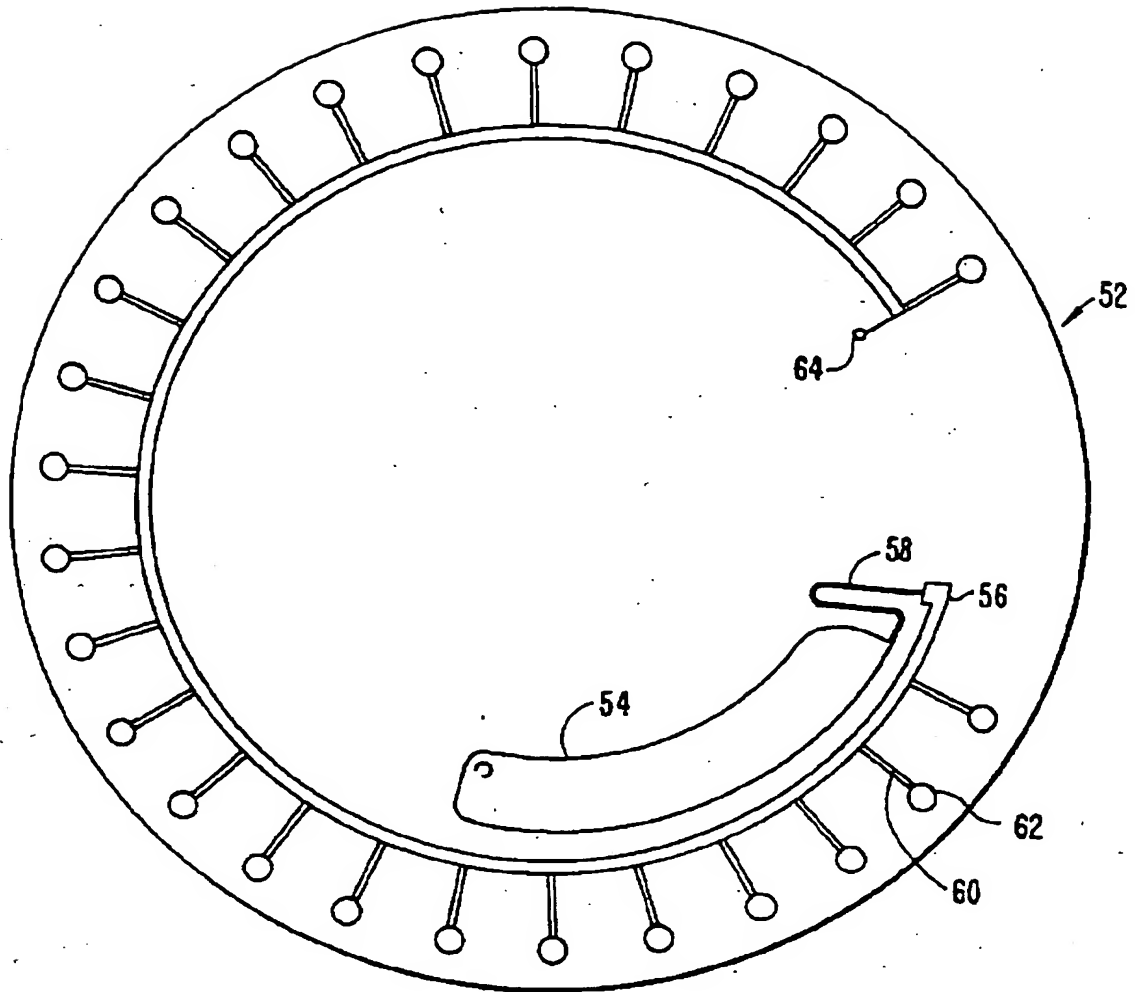


FIG. 1.

【图2】

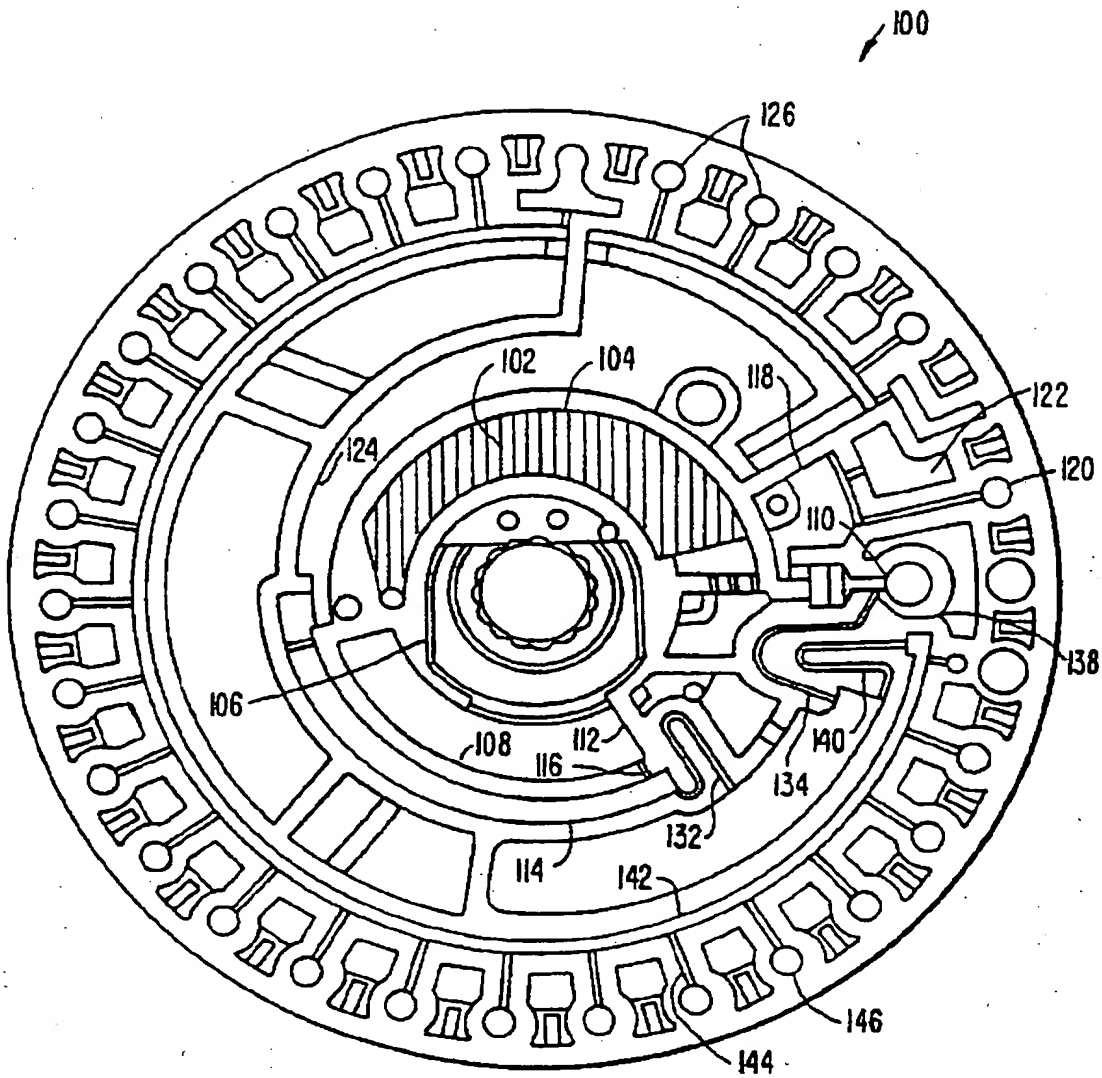


FIG. 2A.

【图2】

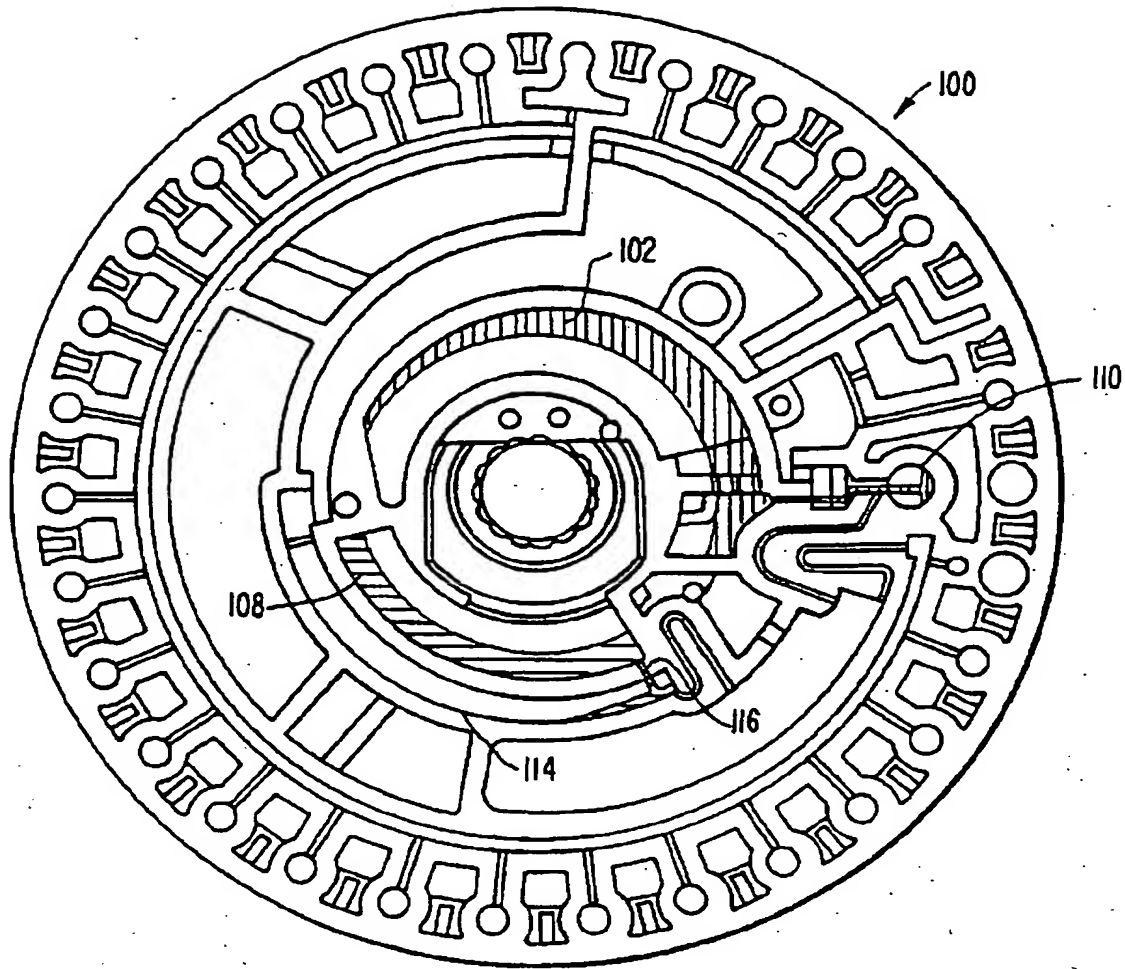


FIG. 2B.

【図2】

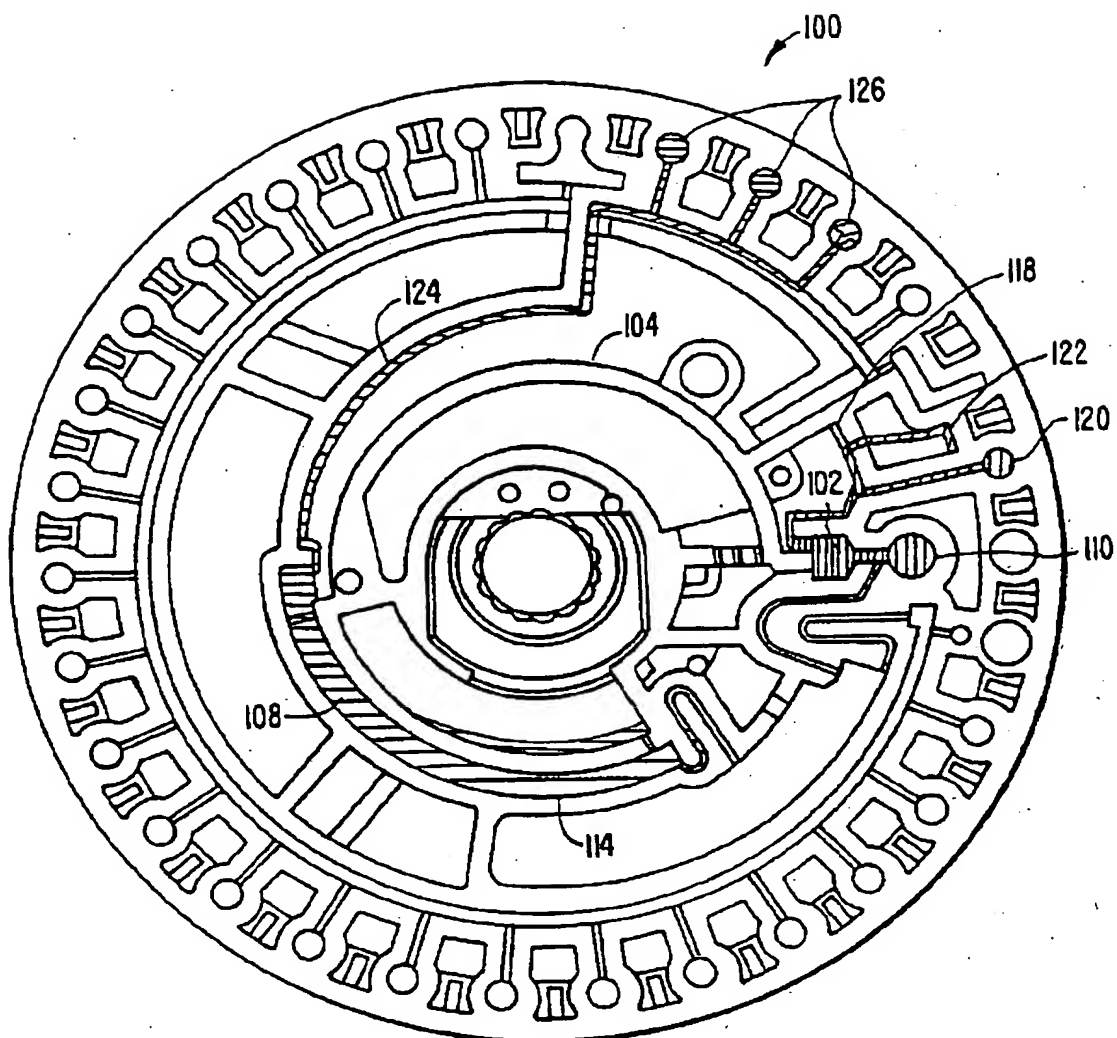


FIG. 2C.

【图2】

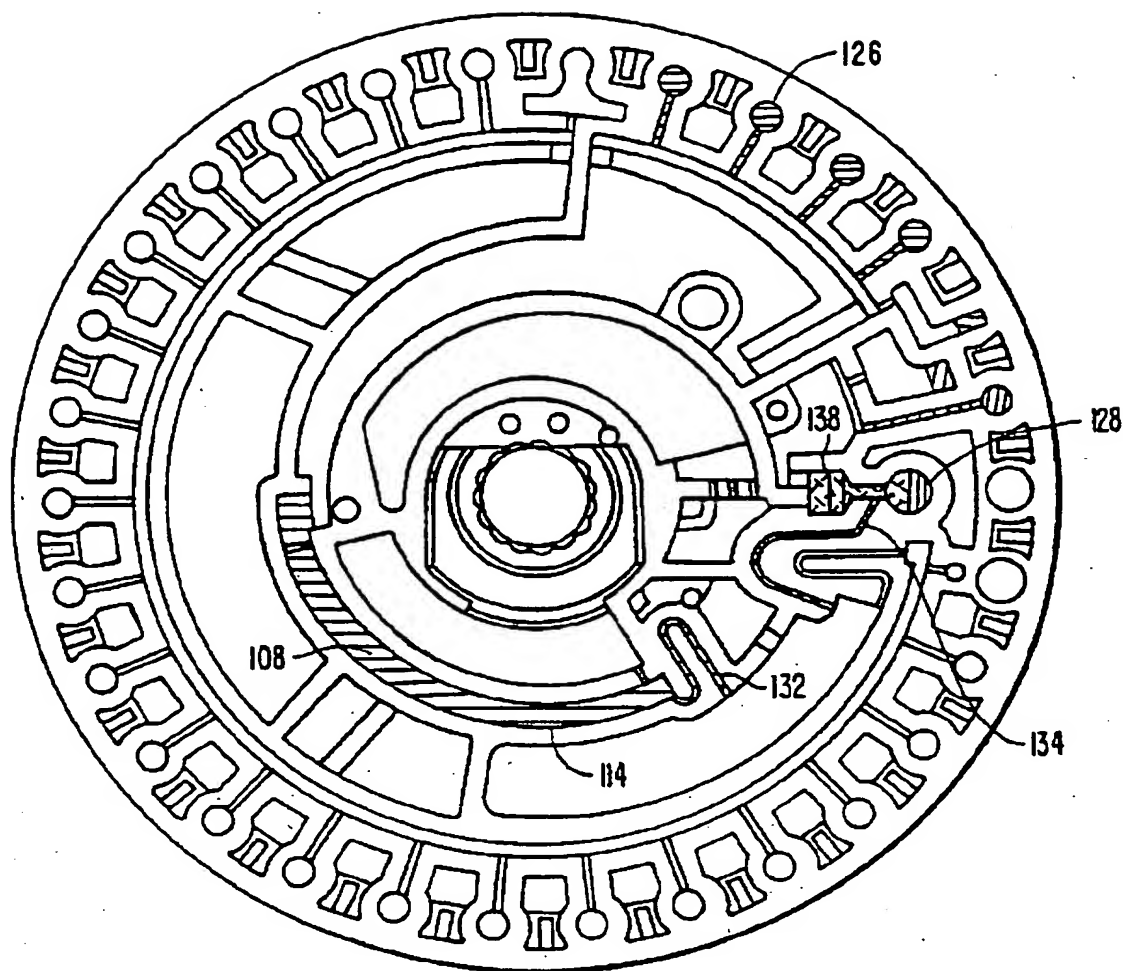


FIG. 2D.

【図2】

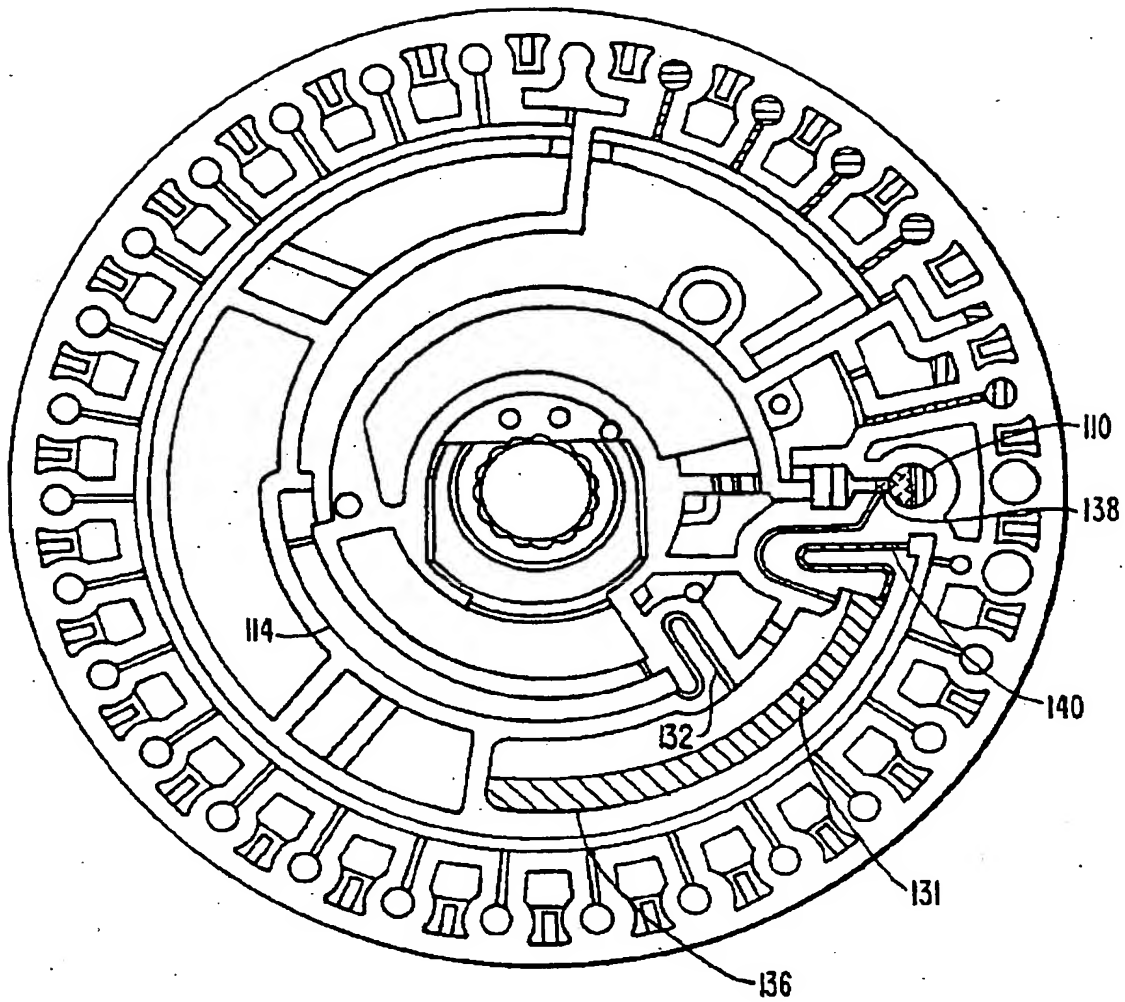


FIG 2E.

【图2】

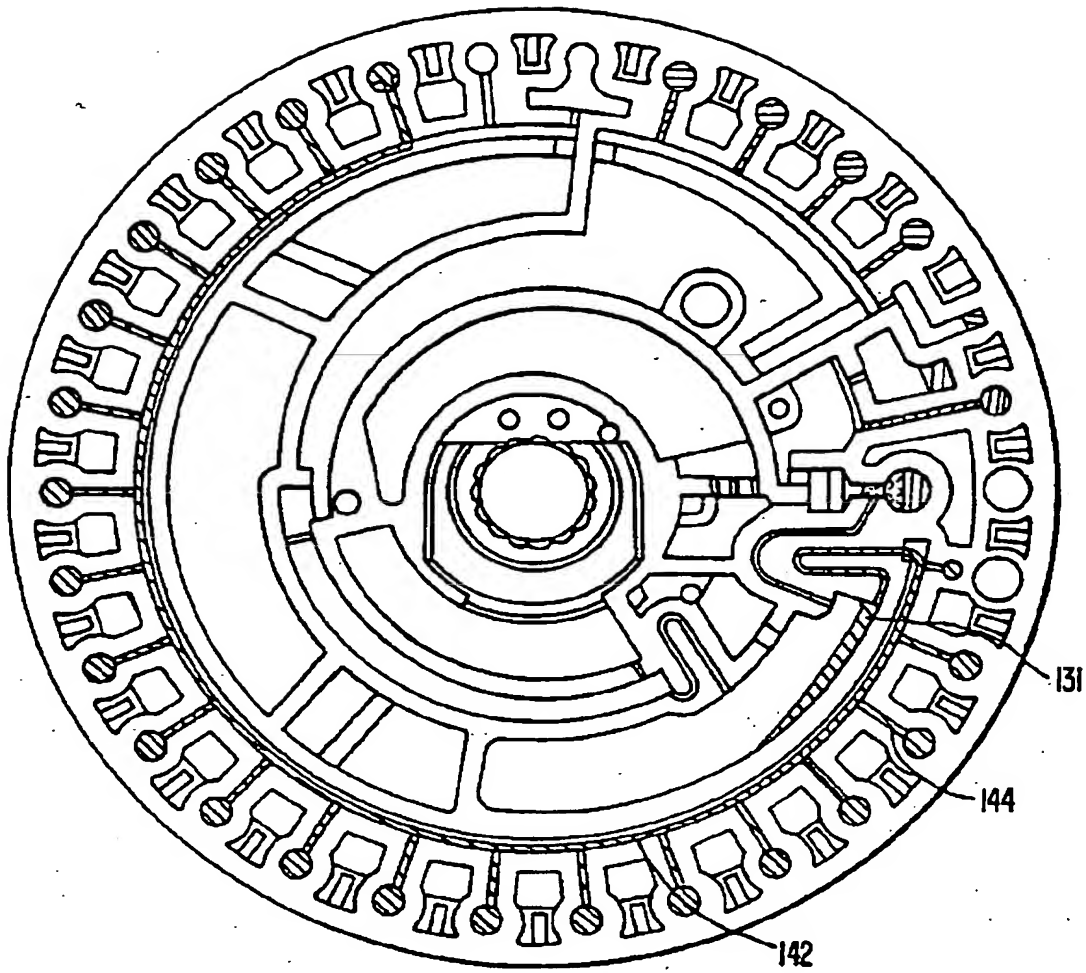


FIG. 2F.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/US94/10299

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC(6) : GO1N 21/07; B04B 5/02; B01D 43/00
 US CL : 422/64, 72; 436/45, 164, 166, 172
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 422/64, 72; 436/45, 164, 166, 172

 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 NONE

 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 NONE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US, A, 4,244,916 (GUIGAN) 13 January 1981. See entire disclosure.	1-14
Y	US, A, 5,061,381 (BURD) 29 October 1991. See entire disclosure.	1-14
Y	US, A, 5,186,844 (BURD ET AL.) 16 February 1993. See column 9, line 5 to column 11, line 12.	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"A"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search

14 DECEMBER 1994

Date of mailing of the international search report

27 DEC 1994

 Name and mailing address of the ISA/US
 Commissioner of Patents and Trademarks
 Box PCT
 Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

AMALIA SANTIAGO

Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)*